

File 351:Derwent WPI 1963-2002/UD,UM &UP=200238
(c) 2002 Thomson Derwent

1/5/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

003746758

WPI Acc No: 1983-742960/198334

XRAM Acc No: C83-079734

3-O-substd. ascorbic acid derivs. - useful as angiogenesis inhibitors,
esp. for tumour and arthritis therapy

Patent Assignee: LILLY & CO ELI (ELIL)

Inventor: BARTON R L; BEWLEY J R; BRIGGS S L; KOPPEL G A; PARTON J W

Number of Countries: 012 Number of Patents: 013

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
GB 2114571	A	19830824				198334 B
AU 8310351	A	19830721				198335
<u>JP 58131978</u>	A	19830806				198337
FI 8300078	A	19830831				198341
DK 8300142	A	19830919				198344
HU 31159	T	19840428				198424
ES 8403118	A	19840601				198429
PT 76083	A	19840614				198429
DD 209455	A	19840509				198436
ZA 8300173	A	19840711	ZA 83173	A	19830111	198444
CA 1181078	A	19850115				198508
ES 8502698	A	19850416				198525
RO 86439	A	19850330				198544

Priority Applications (No Type Date): GB 83907 A 19830113

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
GB 2114571	A		23		

Abstract (Basic): GB 2114571 A

Ascorbic acid derivs. of formula (I) and their salts are new,
(where R1 and R2 are H or R1+R2 is a bond; R3 is OH, NH2 or OR4; R4 and
R5 are 8-22C alkyl, CH2(2-12C)alkenyl, CH2(2-12C)alkynyl,
(1-21C)alkyl-X-(1-21C)alkyl or a gp. of formula (II), (where X is O, CO,
S, NH, N(1-5C)alkyl, SO or SO2; and p+q= 1-6; R4 and R5 being opt.
substd. by 1 or 2 of Cl, Br, F, I, 2-6C alkoxycarbonyl, PhO, OH, CF3,
1-5C alkoxy, NO2, CN, SO3H, PO3H2, di(1-5C alkyl) amino and phthalimido;
R6 is H, F or OR7; R7 and R8 are H, 1-12C alkyl or benzyl, or R7+R8 is
CR9R10; R9 and R10 are H, Ar or 1-10C alkyl opt. substd. By halogen or Ar,
where Ar is phenyl opt. substd. by 1 or 2 of halogen, OH, 1-5C alkoxy, NO2,
CF3 and 1-5C alkyl, provided that only one of R9 and R10 can be H).

(I) are angiogenesis inhibitors useful in the treatment of cancer and
arthritis. They inhibit blood vessel proliferation in 3683 Morris hepatoma,
metastasis of M109 lung carcinoma, vascularisation of 5123D hepatoma,
and collagen-induced oedema. Effective daily doses are 10-100 mg/kg.

Title Terms: SUBSTITUTE; ASCORBIC; ACID; DERIVATIVE; USEFUL; ANGIOGENESIS;
INHIBIT; TUMOUR; ARTHRITIS; THERAPEUTIC

Derwent Class: B02; B03

International Patent Class (Additional): C07D-307/62

File Segment: CPI

19 日本国特許庁 (JP)
12 公開特許公報 (A)
昭58-131978

特許公開 昭和58年(1983)8月6日
Sj Int. Cl.³ 通別記号 庁内整理番号 特許公開 昭和58年(1983)8月6日
C 07 D 307.62 7043-4C
A 61 K 31.34 ABG 6408-4C
ADS 6408-4C
AED 6408-4C
C 07 D 405/12 8214-4C
405/14 8214-4C
407/04 7431-4C ※ (全 21 頁)

⑨アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

特 願 昭58-5144
出 願 昭58(1983)1月13日
優先権主張 ⑩1982年1月15日⑩米国(US)
⑩339344
発 明 者 ゼイリー・エイ・コツベル
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・サンセツ

ト・レイン7823番地

⑪出 願 人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナ・ポリス市イースト・マツカーティ・ストリート
307番
⑫代 理 人 弁理士 岩崎光隆 外1名
最終頁に続く

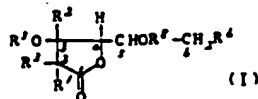
明 細 書

1. 発明の名称

アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

2. 特許請求の範囲

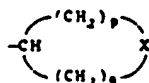
(I) 式(I)で表わされる化合物およびその製法上許容される塩。



(式中、R¹およびR²は共に水素を意味するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R³はOH、NH₂またはOR⁵を意味す。

R⁴およびR⁵はそれぞれ (C₁-C₁₂) アルキル、
-CH₂(C₁-C₁₂) アルケニル、-CH₂(C₁-C₁₂) アル
キニル、-(C₁-C₁₂) アルキル-X-(C₁-C₁₂) アル
キル (XはO、CO、S、NH、N(C₁-C₁₂) アルキル、
SO または SO₂ を意味す) または



(Xは前記と同意義であり、pとqの合計は1〜6である) で表わされる基から選ばれた基を意味し、このR⁴およびR⁵は非置換かまたは1個もしくは2個のCl、Br、F、I、(C₁-C₃) アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH、CF₃、(C₁-C₃) アルコキシ、ニトロ、-CN、-SO₂H、-PO₃H₂、ジ(C₁-C₃) アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R⁶はH、F、またはOR⁷を意味す。

R⁷およびR⁸はそれぞれH、(C₁-C₁₂) アルキル、およびベンジルから選ばれた基を意味すか、またはR⁷およびR⁸が一緒になつて式



(式中、R⁹およびR¹⁰はそれぞれHを意味するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、(C₁-C₃) アルコキシ、ニトロ、CF₃および(C₁-C₃) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されている(C₁-C₁₀) アルキル基を意味するか、

または、置換されていてもよいフェニル（置換フェニルは前記と同意義を及ぼす）を及ぼす。但し R^1 および R^2 の少なくとも一方は H ではない。）で表わされる基を及ぼす。）

(2) 2位と3位の炭素の間に二重結合を形成している特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(3) アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(4) L-アスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(5) R^1 または R^2 が (C_1-C_{22}) アルキルである特許請求の範囲(1)~(4)記載の化合物。

(6) R^1 が OR^3 で、 R^2 および R^3 が共に水素である特許請求の範囲(1)~(5)記載の化合物。

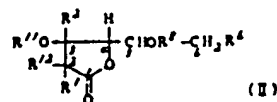
(7) R^1 が OR^3 で、 R^2 と R^3 が一緒になつて式



(式中、 R^3 および R^3 は前記と同意義を及ぼす)で表わされる基を形成する特許請求の範囲(1)~(5)記載の化合物。

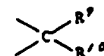
(8) R^1 が水素である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(9) (10) 下記式(II)



(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を及ぼすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。 R^3 は H、F、または OR^3 を及ぼす。

R^4 および R^4 はそれぞれ H、 (C_1-C_{22}) アルキルおよびベンジルから選ばれた基を及ぼすか、または R^2 および R^3 が一緒になつて式

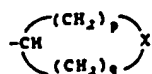


(式中、 R^3 および R^3 はそれぞれ、H を及ぼすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル（ノボもしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_2) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換さ

れていてもよい (C_1-C_{22}) アルキル基を及ぼすか、または置換されていてもよいフェニル（置換フェニルは前記と同意義を及ぼす）を及ぼす。但し R^1 および R^2 の少なくとも一方は H ではない。）で表わされる基を及ぼす。

R^1 は H または R^1 を及ぼし、 R^2 は OH、 OR^3 または NH_2 を及ぼす。但し、 R^1 が H 以外の場合は R^2 は OH である。

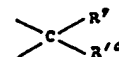
R^3 および R^3 はそれぞれ (C_1-C_{22}) アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{22})$ アルケニル、 $-CH_2(C_2-C_{22})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{22})$ アルキル-X- (C_1-C_{22}) アルキル (X は O、CO、S、NH、N (C_1-C_2) アルキル、SO または SO_2 を及ぼす) または



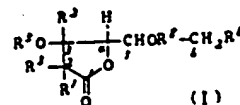
(X は前記と同意義であり、p と q の合計は 1~6 である) で表わされる基から選ばれた基を及ぼし、C の R^3 および R^3 は非置換かまたはノボもしくは2個の Cl、Br、F、I、 (C_1-C_2) アルコキシカル

ボニル、フェノキシ、OH、 CF_3 、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、ジ (C_1-C_2) アルキルアミノまたはフタリイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。）で表わされる化合物を、式 R^1Z または R^2Z (Z は同義語を及ぼし、 R^3 および R^3 は前記と同義語である) で表わされるアルキル化剤と、塩基の存在下に反応させるか、または、

(a) R^1 が H 以外であり、 R^3 が OR^3 を及ぼし、 R^3 および R^3 が一緒になつて式



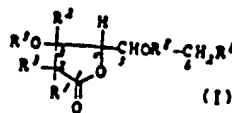
(式中、 R^3 および R^3 は前記と同義語である) で表わされる基を及ぼす(II)式の化合物を加水分解して(I)式



(式中、 R^1 は OH、 NH_2 または OR^3 を及ぼす。 R^2 は水素を及ぼす。 R^3 、 R^3 、 R^3 および R^4 は前記

117258-131978(3)

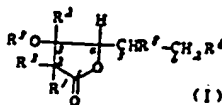
同置換である。但し、 R^7 は水素である。) で変えられる化合物を得ることを特徴とする(1)式



(式中、 R^1, R^2, R^3 および R^7 は前記と同置換を変わり、 R^4 および R^5 は(1)と同置換を変わり。) で変えられる化合物を製造する方法。

00 R^4 または R^5 が (C_1-C_{12}) アルキルである特許請求の範囲(9)記載の方法。

01 活性成分として(1)式で表わされる化合物およびその製薬上許容される塩を、1個以上の製薬上許容される賦形剤または担体と共に含有する医薬組成物。

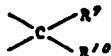


(式中、 R^4 および R^5 は共に水素を変わり、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

キレ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $\gamma(C_1-C_2)$ アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^7 はH、F、または OR^8 を変わり。

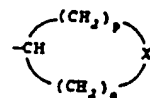
R^4 および R^5 はそれぞれH、 (C_1-C_{12}) アルキルおよびベンジルから選ばれた基を変わり、または R^4 および R^5 が一様になつて式



(式中、 R^4 および R^5 はそれぞれ、Hをわり、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシル、 (C_1-C_2) アルコキシル、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_2) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい (C_1-C_{10}) アルキル基をわり、または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同置換をわり)をわり。但し R^4 および R^5 の少なくとも一方はHではない。) で変えられる基をわり。)

R^7 はOH、 NH_2 または OR^8 をわり。

R^4 および R^5 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(CHOR^8)_n-Y-R^9$ (n は0から12、 Y はO、Sまたは硫結合をわり、 R^8 はHまたは (C_1-C_2) アルキルおよび R^9 は (C_2-C_6) シクロアルキル、 (C_2-C_6) シクロアルケニル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルキル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルケニルまたはアリールをわり)、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X- (C_1-C_{12}) アルキル(XはO、CO、S、NH、 $N(C_1-C_2)$ アルキル、SOまたは SO_2 をわり)または



(Xは前記と同置換であり、pとqの合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基をわり。Cの R^4 および R^5 は非置換または1個もしくは2個のCl、Br、F、I、 (C_1-C_2) アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH、 CF_3 、 (C_1-C_2) アルコ

3 発明の詳細な説明

本発明は尿管形成阻害および関節炎阻害性を示す化合物に関する。

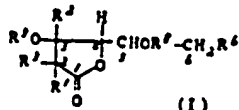
尿管形成は新しい血管の形成過程を意味し、新しい血管が急増する現象は、腎臓増殖、糖尿病、乾癆、リウマチ性関節炎(パンス形成)など種々の疾病時にみられる。

自然に存在する尿管形成阻害物質はこれまでに幾つかの研究グループの手により軟骨から採取されており、この尿管形成阻害物質は、膠原酵素(collagenase)などの種々の酵素を阻害することが分っている(T. H. Mough II, "尿管形成阻害物質は多くの疾病に関連づけている" Science, 2/2: 374-75(1981年))。また、軟骨の尿管形成阻害物質は、軟骨細胞、骨形成の役目を担う細胞の急増を阻害することが報告されている。

軟骨および他の天然物質から採取された尿管形成阻害物質は蛋白質である。これらは、極少量しか入手できず、その特性は充分検討されていない。既知の構造の尿管形成阻害および関節炎阻害化

化合物が同量約量で提供されることが望ましい。

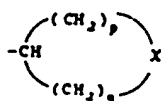
本発明は異質形成阻害および異相反応活性を示す化合物を提供する。より詳しくは、本発明は (I) 式で表わされる化合物およびその製法上許される塩を提供する。



(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^3 はOH、 NH_2 または OR^5 を表わす。

R^4 および R^5 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-CH_2(C_3-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X- (C_1-C_{12}) アルキル (XはO、CO、S、NH、N (C_1-C_2) アルキル、SOまたは SO_2 を表わす) または

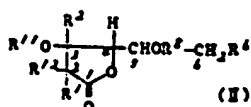


(Xは前記と同意味であり、pとqの合計は1〜

エニルは前記と同意味を表わす)を表わす。但し R^4 および R^5 の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を表わす。)

本発明は、更に、

(a) 下記式 (II)



(R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 は前記と同意味である。 R^3 はHまたは R^5 (前記で定義)を表わし、 R^2 はOH、 OR^5 (前記で定義)または NH_2 を表わす。但し、 R^3 がH以外の場合は R^2 はOHである。)で表わされる化合物を、式 R^2Z または R^2Z (式中Zはチオール、ノシルまたは硫黄置換アルキル基などのハロゲンまたはハロゲン置換基を表わし、 R^4 および R^5 は前記と同意味である)で表わされるアルキル化合物と、アルカリ金属低級アルコレートなどの塩基の存在下に不活性溶媒中で反応させるか、または、

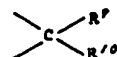
(b) R^3 がH以外であり、 R^4 が OR^5 を表わし、 R^5

11国538-131978 (4)

である)で表わされる基から選ばれた基を表わし、この R^4 および R^5 は非置換または/個もしくは2個のCF₃、Br、F、I、 (C_1-C_2) アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH、CF₃、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 γ -(C_1-C_2)アルキルアミノまたはフルイールから選ばれた基で置換されていてもよい。

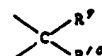
R^4 はH、F、または OR^5 を表わす。

R^4 および R^5 はそれぞれH、 (C_1-C_{12}) アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表わすか、または R^4 および R^5 が一連になつて式



(式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ、Hを表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、CF₃および (C_1-C_2) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい (C_1-C_{10}) アルキル基を表わすか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フ

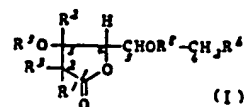
および R^7 が一連になつて式



(式中、 R^8 および R^9 は前記と同意味である)

で表わされる基を表わす(II)式の化合物を加水分解して(I)式で表わされる化合物(但し R^4 および R^5 は水素を表わす)を製造する方法も提供される。

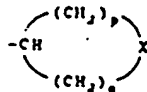
本発明の別の側面は、医薬として用いる(I)式の化合物およびその製法上許し得る塩を提供することである。



(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。 R^3 はOH、 NH_2 または OR^5 を表わす。

R^4 および R^5 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(CHR^6)_n-Y-R^7$ (nは0から12、YはO、Sまたは単結合を表わす。 R^6 はHまたは (C_1-C_2) アルキルおよび

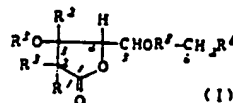
R^1 は (C_1-C_8) シクロアルキル、 (C_1-C_8) シクロアルケニル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルキル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルケニルまたはアリールを意味する、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $X-(C_1-C_{12})$ アルキル (X は O 、 CO 、 S 、 NH 、 $N(C_1-C_2)$ アルキル、 SO または SO_2 を意味する)または



(X は前記と同意味であり、 p と q の合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基を意味し、 C の R^1 および R^2 は非置換または/或もしくは2個の Cl 、 Br 、 F 、 I 、 (C_1-C_2) アルコキシカルボニル、フェノキシ、 OH 、 CF_3 、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_2H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 β (C_1-C_2) アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^3 は H 、 F 、または OR^7 を意味する。

R^2 および R^3 はそれぞれ H 、 (C_1-C_{12}) アルキル



(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を意味するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^4 は OH 、 NH_2 または OR^8 を意味する。

R^5 および R^6 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、

$-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(CH_2R^7)_m-Y-R^8$

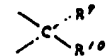
(m は0から12、 Y は O 、 S または塩結合を意味する、 R^7 は H または (C_1-C_2) アルキルおよび

R^8 は (C_1-C_8) シクロアルキル、 (C_1-C_8) シクロアルケニル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルキル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルケニルまたはアリールを意味する)、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $X-(C_1-C_{12})$ アルキル (X は O 、 CO 、 S 、 NH 、 $N(C_1-C_2)$ アルキル、 SO または SO_2 を意味する)または

(以下余白)

11:158-1:1978 (5)

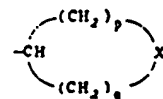
およびベンゾルから選ばれた基を意味するか、または R^2 および R^3 が一組になつて式



(式中、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H を意味するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(ノボもしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_2) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい (C_1-C_{12}) アルキル基を意味するか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同意味を意味する)を意味する、但し R^2 および R^3 の少なくとも一方は H ではない。)で表わされる基を意味する。]

本発明はまた、活性成分として(I)式の化合物およびその製薬上許容し得る塩を、ノボ以上の製薬上許容し得る賦形剤と共に含有する医薬組成物により、具体化される。

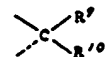
(以下余白)



(X は前記と同意味であり、 p と q の合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基を意味し、 C の R^2 および R^3 は非置換または/或もしくは2個の Cl 、 Br 、 F 、 I 、 (C_1-C_2) アルコキシカルボニル、フェノキシ、 OH 、 CF_3 、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_2H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 β (C_1-C_2) アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^4 は H 、 F 、または OR^7 を意味する。

R^2 および R^3 はそれぞれ H 、 (C_1-C_{12}) アルキルおよびベンゾルから選ばれた基を意味するか、または R^2 および R^3 が一組になつて式



(式中、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H を意味するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(ノボもしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルコ

、ニトロ、 CP_2 および (C_1-C_7) アリールから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されているもよい (C_1-C_7) アリール基を及ぼすかまたは、置換されているもよいフェニル(置換フェニルは前記と同意義を及ぼす)を及ぼす。但し R^1 および $R^{1'}$ の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を及ぼす。]

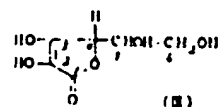
(1)式において、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し R^2 がOHである化合物は、アスコルビン酸またはイソアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。 R^1 と R^2 が共に水素であり R^3 がOHである化合物は、ジヒドロアスコルビン酸またはジヒドロイソアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R^2 が NH_2 、 R^3 がOHを及ぼす化合物はスコルバミン酸(scorbamic acid)のエーテル類を及ぼす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R^2 がHまたはFを及ぼす化合物は、デオキシアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。

アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸は

称され、L-グロフラノーズの誘導体である。同様に、D-アスコルビン酸はD-グロフラノーズの誘導体である。イソアスコルビン酸はグルコフラノーズの誘導体である。上記(III)式の4つの化合物は、体系的に2-オキソ-2,4-ジヒドロキシ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランの誘導体として命名できる。即ち、L-アスコルビン酸ならば、 $C_6(R)C_2(S)$ -2-オキソ-2,4-ジヒドロキシ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランとなる。しかし、ヘキサクロン酸を用いた命名法で以後の式(IV)の化合物を称することにする。

(以下余白)

1120533-131978 (B)
(III)式で表わされることがある。



(III)式において、4位と5位の炭素は不斉炭素であるので、(III)式は3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の4つの立体異性体を及ぼす。この4つの立体異性体の絶対的立体化配置およびそれぞれに対応する名称は以下の通りである。

$C_6(R)C_2(S)$ -3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-アスコルビン酸

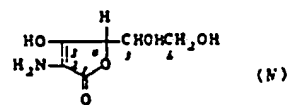
$C_6(R)C_2(R)$ -3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-イソアスコルビン酸

$C_6(S)C_2(R)$ -3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-アスコルビン酸

$C_6(S)C_2(S)$ -3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-イソアスコルビン酸

L-アスコルビン酸(ビタミンC)は3-アト-3'-L-グロフラノラクトン(エノール型)とも

スコルバミン酸およびイソスコルバミン酸は(N)式で表わされる。



(N)式の化合物は、体系的に2-オキソ-2-アミノ-4-ヒドロキシ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランと称される。しかし、(III)式の化合物の一般名と同じように、上記の化合物は、3-アト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の異性体として称することにする。上記の分子中においても同様に4位と5位の2つの不斉炭素が存在するので、上記式により4つの立体異性体が表現され、その絶対的配置は以下の通りである。

$C_6(R)C_2(S)$ -3-アト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-スコルバミン酸

$C_6(R)C_2(R)$ -3-アト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-スコルバミン酸

としても、3位と3位のヒドロキシ基とアルキル化剤との相対的反応性により、ある程度の反応が3位で起る。かくして形成したモノおよびジエーテル体の混合物は、クロマトグラフィーにより容易に分離し得る。R'およびR''が共に水素である場合、R'とR''のどちらか一方が部分的にアルキル化されて、例えば、3位と3位にエーテル基を有するジエーテル体も形成することも起こり得るが、このようなジエーテル体もクロマトグラフィーで分離できる。

上記の反応は、DMSO（ジメチルスルホキシド）、DMF（N,N-ジメチルホルムアミド）、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチルスルホキシドなどの不活性共通溶媒中で行なう。反応は0℃～80℃の範囲内の都合の良い温度で行ない得るが、通常は常温で行なう。好ましい溶媒はナトリウムメトキシドである。

ある特定の条件下では、特に3位または6位の（シニアスコルビン酸エーテル）ヒドロキシとの置換反応が起る場合は、シニアスコルビン酸のγ-アセトニド（(VI)式）におい

てR'とR''が一緒になつ、（シニアスコルビン酸）をアルキル化し、酸（酢酸、1% HClなど）で処理してアタール基を除去することにより特に純粋な形で調製し得る。この方法により3位および/または3位のエーテル基に影響を与えことなくアタール基を選択的に加水分解できる。

出発物質である（IV）式で表わされるアタールおよびアセタールは、ジオキサンまたは他の不活性無水共通溶媒中で過剰のルイス酸（例えば塩化亜鉛など）の存在下で反応させるなどの方法により製造する。

スコルビン酸のエーテル、ケタールおよびアセタールはアスコルビン酸やイソアスコルビン酸のエーテルなどと同じ方法で製造するが、通常の上記の炭素にはアミン官能基が付加しているので3位でしかエーテルが形成されないことは自明である。

R'およびR''が共に水素である（I）式の化合物は、アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸に同じ

て上記で例示した方法を用いてシニアスコルビン酸から直接製造する。

以下に実施例を示して本発明を更に例示する。

実施例1

3-O-α-ロブチル-シニアスコルビン酸（化合物1）

シニアスコルビン酸（33g）、ナトリウムメトキシド（102g）、γ-ブチル（34.5g）およびDMSO（250ml）から成る組成で反応液を調製し、常温で攪拌して、薄層クロマトグラフィーで反応の経過を追跡した。24時間後、反応液を酢酸エチル（500ml）に加えた。上記の反応で生成する3-O-α-ロブチル-シニアスコルビン酸が沈降するのでこれを採取し、酢酸エチル（300ml）を加えると、更に沈降が生成した。得られた沈降を合し、メタノール（500ml）に溶解した。（重量=約20g）採取した黄色結晶をメタノール（500ml）に溶解し、シリカゲル（45g）を加えて、層板を真空下に蒸発乾燥した。

クロマトグラフィーのカラムは以下の方法で調製した。シリカゲル（100g）をヘキサン（500ml）と混和して、3～5mmの厚さの層を、乗せたグラスウール栓を有するガラスのクロマトグラフィーカラムに真空雰囲気中で充填した。シリカゲルを約20分間を要して緻密に充填し、更に3～4mm厚さの層を受け、どちらの場合も層を平らにすることが必要であった。次に、シリカゲル沈降乾燥混合物をヘキサンと混和し、この混液をカラムの最上部に任意深く加えた。次に、ヘキサンに混和したシリカ（約5g）を加えた。2つの新しいシリカ層が緻密に詰まるまで、カラムを再び真空雰囲気中に15～20分間放置した。最後に、層状の砂（3～4mm厚）を加えた。

クロマトグラムは以下の様にして展開した。酢酸エチルとトルエンの1：1混液（8ml）をカラムに通じたが、所望のシニアスコルビン酸エーテルは殆んど溶出されなかつた。次に、酢酸エチルとトルエンの3：1混液（4ml）を溶離液としてカラムに通じると、所望のエーテルの殆んどが溶

出した。母核を異同させると、3-O-α-ブチル-α-アスコルビン酸が得られた。その分析値は以下の如くである。

計算値: C, 51.72; H, 6.94

実測値: C, 51.43; H, 6.72

マス・スペクトル・ピーク: 232 (分子イオン), 172, 143, 100, 83, 71, 57, 41, 29

上記の方法で製造される他の化合物としては以下のものが挙げられる。

3-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物2)

計算値: C, 46.59; H, 3.61; Cl, 21.16

実測値: C, 46.34; H, 3.53; Cl, 20.88

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン), 192

3-O-アリル-L-アスコルビン酸 (化合物3)

マス・スペクトル・ピーク: 216 (分子イオン), 156, 58, 40

2,3-ジ-(O-アリル)-L-アスコルビン

計算値: C, 54.93; H, 6.61; F, 6.68

実測値: C, 55.07; H, 6.42; F, 6.49

マス・スペクトル: 284 (分子イオン)

3-O-(1-O-カルボキシ-β-ヒドロキシ)-L-アスコルビン酸 (化合物8)

計算値: C, 54.66; H, 7.83

実測値: C, 54.93; H, 7.55

マス・スペクトル・ピーク: 361 (分子イオン), 58

3-O-α-ペンタデシル-L-アスコルビン酸 (化合物9)

収量=L-アスコルビン酸/52.9から36.9

2,3-ジ-(O-α-ペンタデシル)-L-アスコルビン酸 (化合物10) [モノエーテル体と同一反応から単離]

計算値: C, 72.49; H, 11.48

実測値: C, 72.64; H, 11.28

収量: 1.249

3-O-(2-プロモエトキシエチル)-L-アスコルビン酸 (化合物11)

酸 (化合物4)

計算値: C, 54.53; H, 6.29

実測値: C, 54.12; H, 5.93

マス・スペクトル・ピーク: 256 (分子イオン), 216, 174, 58, 40

3-O-α-デシル-L-アスコルビン酸 (化合物5)

収量=L-アスコルビン酸/30.9から2.839

マス・スペクトル・ピーク: 344 (分子イオン), 284, 177, 143, 116, 100, 83, 71, 61, 57, 43, 29

3-O-(3-プロモベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物6)

収量=L-アスコルビン酸/7.69から3.9869

計算値: C, 45.24; H, 3.80; Br, 23.15

実測値: C, 45.45; H, 3.57; Br, 22.94

pKa=10.50

3-O-(3-フルオロベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物7)

収量=L-アスコルビン酸/23.9から4.949

計算値: C, 34.72; H, 4.62; Br, 24.43

実測値: C, 34.46; H, 4.92; Br, 24.23

マス・スペクトル・ピーク: 328, 326, 382, 58

3-O-(3-フェノキシプロピル)-L-アスコルビン酸 (化合物12)

計算値: C, 52.06; H, 5.85

実測値: C, 52.17; H, 5.59

マス・スペクトル・ピーク: 310 (分子イオン)

3-O-(2-フタルイデエチル)-L-アスコルビン酸 (化合物13)

マス・スペクトル・ピーク: 349 (分子イオン), 193, 174, 161, 148, 130, 102, 76, 44, 28

3-O-(α-ヘキサデシル)-L-アスコルビン酸 (化合物14)

計算値: C, 62.97; H, 10.07; O, 2.297

実測値: C, 62.24; H, 9.84; O, 2.407

測定: pKa=11.10

赤外線スペクトル: 1750, 1695, 1680 cm⁻¹

2,3-ジ-(O-α-ヘキサデシル)-L-ア

1-アスコルビン酸 (化合物 15)

計算値: C. 73.03; H. 11.61; O. 15.36

実測値: C. 72.92; H. 11.88; O. 15.07

赤外線スペクトル: ν 1740, 1680 cm^{-1}

測定: 測定による基調し

3-O-β-D-ヘプタデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物 16)

計算値: C. 66.63; H. 12.1

実測値: C. 66.37; H. 12.93

赤外線スペクトル: ν 1760, 1710, 1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 414 (分子イオン),
354, 177, 116, 97

3-O-β-D-オクタデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物 17)

計算値: C. 67.26; H. 12.35

実測値: C. 67.42; H. 12.37

赤外線スペクトル: ν 1757, 1705, 1690 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン),
(297, 98, 63)

2,3-D-β-D-オクタデシル-L-アスコルビ

ン酸 (化合物 18)

マス・スペクトル・ピーク: 390 (分子イオン),

240, 147, 123, 89

3-O-(4-クロロベンジル)-L-アスコ

ルビン酸 (化合物 22)

計算値: C. 51.93; H. 4.36; Cl. 11.79

実測値: C. 51.71; H. 4.21; Cl. 11.86

赤外線スペクトル: ν 1755, 1695 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$: δ 1.7036, 1.5009, 1.3562,

1.3252, 1.2253, 1.2242, 1.1273, 7.463,

7.106, 6.238, 6.182

3-O-(3-トリフルオロメチルベンジル)

-L-アスコルビン酸 (化合物 23)

計算値: C. 50.31; H. 3.92; F. 17.05

実測値: C. 50.59; H. 3.40; F. 17.00

赤外線スペクトル: ν 1755, 1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 334 (分子イオン),

295, 274, 228, 159

$^{13}\text{C NMR}$: δ 1.7032, 1.4994, 1.1285, 7.466

7.114, 6.262, 6.181

3-O-(3-メチルベンジル)-L-アスコ

113438-131978 (11)

計算値: C. 74.07; H. 11.84

実測値: C. 74.34; H. 12.07

赤外線スペクトル: ν 1770, 1680 cm^{-1}

3-O-β-D-アイソシル-L-アスコルビン酸

(化合物 19)

マス・スペクトル: 456 (分子イオン)

赤外線スペクトル: ν 1670, 1705, 1758,
3436 cm^{-1}

3-O-β-D-ペンシル-L-アスコルビン酸 (化合

物 20)

計算値: C. 58.65; H. 5.30

実測値: C. 58.53; H. 5.60

マス・スペクトル・ピーク: 266 (分子イオン),
228, 166, 148, 107, 91

赤外線スペクトル: ν 1760, 1695 cm^{-1}

3-O-(3-クロロベンジル)-L-アスコ

ルビン酸 (化合物 21)

計算値: C. 51.93; H. 4.36; Cl. 11.79

実測値: C. 51.77; H. 4.10; Cl. 12.09

赤外線スペクトル: ν 1740, 1690, 1680 cm^{-1}

ルビン酸 (化合物 24)

計算値: C. 60.00; H. 5.75

実測値: C. 60.21; H. 5.82

赤外線スペクトル: ν 1740, 1685, 1675 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 280 (分ア: +
ン), 262, 186, 162, 134, 105, 91

3-O-(2,5-ジメチルベンジル)-L-

アスコルビン酸 (化合物 25)

計算値: C. 61.22; H. 6.17

実測値: C. 61.02; H. 6.22

赤外線スペクトル: ν 1755, 1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 294 (分子イオ
ン), 176, 158, 147, 131, 119, 91

3-O-β-D-オクタデシル-D-アスコルビ

ン酸 (化合物 26)

計算値: C. 67.3; H. 10.4

実測値: C. 67.1; H. 10.4

赤外線スペクトル: ν 1700, 1755, 2840,
2905 cm^{-1}

マス・スペクトル: 428 (分子イオン)

測定: $pK_a = 11.00$
3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン酸
 (化合物27)
 計算値: C, 67.3; H, 10.4
 実測値: C, 66.8; H, 9.3
 測定: $pK_a = 11.60$
 マス・スペクトル: 428 (分子イオン)
 赤外線スペクトル: ν 1693, 1733, 2840, 2903 cm^{-1}
3-O-(2-メチルペンシル)-L-アスコルビン酸 (化合物28)
 計算値: C, 60.00; H, 5.8; O, 34.2
 実測値: C, 59.9; H, 5.5; O, 34.1
 測定: $pK_a = 10.78$
 マス・スペクトル: $M^+ = 280$
 赤外線スペクトル: ν 1685, 1730, 3370 cm^{-1}
3-O-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン酸・塩酸塩 (化合物29)
 計算値: C, 62.3; H, 10.26; N, 2.55;

115558-131978 (12)
 C, 64.4
 実測値: C, 63.0; H, 10.3; N, 2.69;
 C, 66.6
 赤外線スペクトル: ν 1762, 1675 cm^{-1}
 測定: $pK_a = 8.0$
 マス・スペクトル・ピーク: 513, 482, 415, 344, 240, 201, 160
3-O-(2-クロロペンシル)-L-アスコルビン酸 (化合物30)
 赤外線スペクトル: ν 1690, 1760 cm^{-1}
 マス・スペクトル: 300 (主たるピーク)

実施例2

3-O- α -ブチル-5,6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物31)
 実施例1の方法に従って、DMSO (150 ml), 5,6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物33) (1.5 g), ナトリウムメトキシ (3.24 g) およびヨウ化n-ブチル (10.5 g) で反応液を調製した。これを室温で約72時間攪拌して、反応が實質的に完了していることをTLC

で確かめた。反応液を酢酸エチル (600 ml) で抽出し、酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液 (300 ml) で抽出した。酢酸エチル抽出液を乾燥し、木炭で脱色し、ろ過して、ろ液から溶媒を真空蒸去すると、約1.5 gの残渣を得た。シリカのプレパラティブTLCは3つの帯を示した (メタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:2) 溶媒系使用)。所望の α -ブチルエーテルを含む帯をプレパラティブ・プレートからかき取り同じ溶媒系で抽出し、酢酸エチル/トルエン (1:2) 溶媒系を用いて再度クロマトグラフィーにかけて、3-O- α -ブチル-5,6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸を得た。最終収量: 554 g。

マス・スペクトル・ピーク: 320 (分子イオン), 247, 223, 179, 149, 107, 91, 77, 56, 52, 43, 29, 15

上記の方法により更に次の化合物が得られる。

3-(2-メトキシエチル)-5,6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物32)

計算値: C, 59.62; H, 5.63
 実測値: C, 59.33; H, 5.49
 マス・スペクトル・ピーク: 149, 91, 77, 59, 44, 30, (強いピーク) 322 (M^+), 281, 247, 223, 174, 18

実施例3

3-O- α -ブチル-L-アスコルビン酸 (化合物1) の別途合成法

実施例2で合成した3-O- α -ブチル-5,6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (約0.5 g) を水酢酸 (200 ml) に溶解し、水 (5 ml) を加えて室温で攪拌した。約15時間後に出発物質のおよそ50-60%が残っていることがTLCにより分った。そこで、反応液を室温で更に48時間攪拌すると、ベンジリデン誘導体から3-O- α -ブチル-L-アスコルビン酸への変換が實質的に完了していることがTLCにより分った。生成物を溶媒用としてメタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:1) を用いたプレパラティブ

所およびその他の物理化学的測定法により、実測例1の生成物が純粋な形で得られたことが分つた。

実測例4

5,6-0-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物33)

アスコルビン酸(8.23g)をp-ジオキサン(400ml)中でスラリー化し、塩化亜鉛(200g)をつつくり加え、得られた混合液を1時間攪拌した。次に、ベンズアルデヒド(100ml, 10.4g)を加えて、常温で約24時間攪拌し、酢酸エチル(500ml)で抽出した。酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液で3回に分けて抽出した。酢酸エチル層液を乾燥し、活性化した木炭で処理し、セルローズでろ過した。酢酸エチルを蒸発すると、5,6-0-ベンジリデン-L-アスコルビン酸が結晶化した。

計算値: C, 59.09; H, 4.58

実測値: C, 59.19; H, 4.34

収量 = 1.23g

上記の方法で調製される他のアセタール類とし

114658-131978 (13)

ては次の様なものが得られる。

5,6-0-(2-フェニルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物34)

計算値: C, 60.4; H, 5.1

実測値: C, 60.3; H, 5.2

赤外線スペクトル: ν 3258, 1733, 1664 cm^{-1}

マス・スペクトル: M^+ = 278

5,6-0-ワンデンリデン-L-アスコルビン酸(化合物35)

赤外線スペクトル: ν 1663, 1750, 2840, 2920 cm^{-1}

測定: pK_a = 6.48

マス・スペクトル: M^+ = 327

実測例5

5,6-0-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物36)

L-アスコルビン酸(8.8g)をジオキサン(400ml)、塩化亜鉛(200g)およびアセトン(500ml)で反応液を調製し、常温で1晩攪拌して、トルエン-メタノール(1:1)層液を

3300 cm^{-1}

5,6-0-(1-ベンジル-2-フェニルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物38)

計算値: C, 68.5; H, 5.4

実測値: C, 68.2; H, 5.6

赤外線スペクトル: ν 1660, 1740 cm^{-1}

測定: pK_a = 6.55

マス・スペクトル・ピーク: 369, 354, 277

(以下永田)

溶媒として用いてシリカ60カラムで洗淨した。洗淨物(600ml)を採取し、溶媒を真空蒸留した。アセトンを加え、固形生成物を採取した。この結晶をトルエンで洗淨して、5,6-0-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸を回収した。収量: 3.56g。この化合物の物理的性状は以下の如くであつた。

赤外線スペクトル: ν 1670, 1760, 3000, 3250 cm^{-1}

測定: pK_a = 6.10

マス・スペクトル・ピーク: 216(M^+), 201

上記の方法に従つて、以下のケタールが調製される。

5,6-0-(1-クロロノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物37)

計算値: C, 43.1; H, 4.4; O, 38.3; Cl, 14.2

実測値: C, 43.4; H, 4.5; O, 38.2; Cl, 13.9

測定: pK_a = 6.10

マス・スペクトル・ピーク: 250(M^+), 201

赤外線スペクトル: ν 1670, 1770, 3000

実例6

3-O- α -オクタゲシル- β -O-(1-
ノルメチルエチリデン)- β -アスコルビン酸(化
合物39)の調製

β -O-(1-ノルメチルエチリデン)- β -ア
スコルビン酸(20g)、ナトリウムノテレート
(3g)、臭化 α -オクタゲシル(30g)は
およびDMF(400ml)で調製した反応液を常
温で約5日間攪拌した。水および酢酸エチルを加
え、酢酸エチル層を分離して、その層に含まれる
希望の3-O- α -オクタゲシルエーテルを實際
例1の方法で精製した。クロマトグラフィー後、
精製した3-O- α -オクタゲシル- β -O-(1-
ノルメチルエチリデン)- β -アスコルビン酸
(約1.42g)を得た。

計算値: C, 69.2; H, 10.3

実測値: C, 69.2; H, 10.6

赤外線スペクトル: ν 1705, 1760, 2870,
2930 cm^{-1}

測定: $\text{pKa} = 1.14$

測定: $\text{pKa} = 2.80$

マス・スペクトル・ピーク: 302, 287

3-O-(2-エトキシエチル)- β -O-(1-
ノルメチルエチリデン)- β -アスコルビン酸
(化合物43)

測定: $\text{pKa} = 1.03$

マス・スペクトル・ピーク: 288, 273

赤外線スペクトル: ν 1695, 1765, 2990 cm^{-1}

3-O-(2-プロキエトキシエチル)- β -O-(1-
ノルメチルエチリデン)- β -アスコル
ビン酸(化合物44)

計算値: C, 62.5; H, 5.2

実測値: C, 62.7; H, 5.4

測定: $\text{pKa} = 1.04$

マス・スペクトル・ピーク: 368, 353

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770, 3010,
3300 cm^{-1}

2,3- β -O- α -オクタゲシル- β -O-(1-
ノルメチルエチリデン)- β -アスコルビン酸
(化合物45)

112458-131978 (14)

マス・スペクトル・ピーク: 468, 453

上記の方法で調製した他のアスターン酸として
は次のようなものが挙げられる。

3-O-(2,3-ジメチルシクロヘキシル)- β -
O-(1-ノルメチルエチリデン)- β -アスコ
ルビン酸(化合物40)

測定: $\text{pKa} = 1.039$

赤外線スペクトル: ν 1700, 1750, 3340 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 394, 379

3-O-(2-フルリイドエチル)- β -O-(1-
ノルメチルエチリデン)- β -アスコルビ
ン酸(化合物41)

測定: $\text{pKa} = 1.032$

マス・スペクトル・ピーク: 389, 374

赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 3220 cm^{-1}

3-O-(エトキシカルボニルノル)- β -O-(1-
ノルメチルエチリデン)- β -アスコル
ビン酸(化合物42)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1760, 3000,
3340 cm^{-1}

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル: 721 (M^+)

3,4-ビス-O-(4-シアノブチル)- β -O-(1-
ノルメチルエチリデン)- β -アスコル
ビン酸(化合物46)

測定: 測定できる基無し

赤外線スペクトル: ν 1690, 1750, 2260,
3000 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 378, 363

2,3-ビス-O-(4-フルオロベンジル)- β -O-(1-
ノルメチルエチリデン)- β -ア
スコルビン酸(化合物47)

赤外線スペクトル: ν 1690, 1765, 2905,
2940, 3005, 3065 cm^{-1}

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル・ピーク: 432, 214

3-O-(4-ニトロベンジル)- β -O-(1-
ノルメチルエチリデン)- β -アスコルビン酸
(化合物48)

測定: $\text{pKa} = 1.010$

マス・スペクトル・ピーク: 331, 336
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1770, 3360, 3420 cm^{-1}
3-O-(3-フェノキシプロピル)-5,6-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物49)
 計算値: C, 61.7; H, 6.3
 実測値: C, 59.9; H, 5.7
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1780, 3380, 3420 cm^{-1}
 測定: $\text{pK}_a = 1.07$
 マス・スペクトル・ピーク: 330, 335
3-O-6-オクタゲリル-5,6-O-(1-クロロノルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物50)
 計算値: C, 64.5; H, 9.4; O, 12.1; Cl, 7.1
 実測値: C, 64.5; H, 9.5; O, 12.0; Cl, 7.3
 測定: $\text{pK}_a = 2.0$
 マス・スペクトル・ピーク: 502, 453
 赤外線スペクトル: ν 1705, 1775, 2860,

2940, 3040 cm^{-1}
3-O-6-ベンツゲリル-5,6-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物51)
 赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 2870, 2940 cm^{-1}
 測定: $\text{pK}_a = 1.07$
 マス・スペクトル・ピーク: 426, 411
2,3-O-6-ベンツゲリル-5,6-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物52)
 測定: 測定する基無し
 赤外線スペクトル: ν 1690, 1770, 2885, 2940 cm^{-1}
 マス・スペクトル・ピーク: 636, 621
3-O-(3-フルオロベンジル)-5,6-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物53)
 計算値: C, 59.3; H, 5.3; F, 5.9
 実測値: C, 59.1; H, 5.1; F, 5.6

赤外線スペクトル: ν 1705, 1760, 3320 cm^{-1}
 マス・スペクトル・ピーク: 324, 309
2,3-ビス-O-(4-シアノベンジル)-5,6-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物54)
 マス・スペクトル・ピーク: 446, 431
 測定: 測定する基無し
 赤外線スペクトル: ν 1690, 1780, 2250, 2910, 3000 cm^{-1}
2,3-ビス-O-(2-ノルベンジル)-5,6-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物55)
 赤外線スペクトル: ν 1705, 1780, 2950, 3020 cm^{-1}
 測定: 測定する基無し
 マス・スペクトル・ピーク: 424, 409
3-O-(1-ヒドロキシウンデシル)-5,6-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物56)
 赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 2950,

3540 cm^{-1}
 測定: $\text{pK}_a = 1.077$
 マス・スペクトル: M^+ 387
3-O-(4-シアノブチル)-5,6-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物57)
 測定: $\text{pK}_a = 1.040$
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1765, 3000, 3515 cm^{-1}
 マス・スペクトル・ピーク: 297, 282
3-O-ノル-5,6-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物58)
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}
 $^1\text{H NMR}$: δ 1.3-1.4 (2-重線, 6H), 3.7-4.5 (多重線, 7H)
3-O-6-ブチル-5,6-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物59)
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}
 $^1\text{H NMR}$: δ 0.82 (3重線, 3H), 1.3-1.8 (多

3-O- α -ヘキサデル-5 β -O-(1-メチル
ユタリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物
60)

赤外線スペクトル: ν 1770, 1770 cm^{-1}

^1HNR : δ 0.6 (2-重線, 6H), 1.3-1.6 (多重線, 12H), 4.65-4.7 (二重線, 1H)

3-O- α -デル-5 β -O-(1-メチル
ユタリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物61)

マス・スペクトル・ピーク: 336, 343

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}

^1HNR : δ 0.5 (2-重線, 6H), 1.3-1.7 (多重線, 20H), 4.65-4.7 (二重線, 1H)

3-O-(3-ノトキシエチル)-5 β -O-(1-メチルユタリデン)-L-アスコルビン酸
(化合物62)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}

^1HNR : δ 1.3-1.4 (2-重線, 6H), 5.38 (一重線, 3H), 3.6-4.72 (多重線, 8H)

実験例7

2-O-ベンジル-3-O- α -ヘキサデル

-L-アスコルビン酸 (化合物63) の調製

3-O- α -ヘキサデル-L-アスコルビン酸 (0.93g) を無水DMF (25ml) に溶解した。この溶液を、磁気攪拌器、乾燥剤の管および滴加用漏斗を装備した50ml容の3片付丸底フラスコに入れたNaH (2.45g, 100mmol) の無水DMF (10ml) 懸濁液に、室温で真空窒素気流中のつくりと加えた。反応液を2.5分間 (H_2 の発生が止まるまで) 攪拌すると、3-O- α -ヘキサデル-L-アスコルビン酸の (2位のヒドロキシの) ナトリウム塩が生成した。塩化ベンジル (0.295g) の無水DMF (2ml) 溶液を加え、室温で約50分間攪拌した。反応温度を90°Cまで上げ、更に50分間攪拌した。反応液を冷却し、塩化ナトリウム飽和水溶液 (食塩水) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を食塩水で洗浄して乾燥した。乾燥した抽出物を木炭で脱色し、濾過して、揮発性成分を真空除去した。得られた黄色のシロップを、溶解剤として酢酸エチル-トルエン (1:9) を用いたシリカゲル60のクロ

マトグラフィーにかけた。TLCで所望の生成物を含有することを確認した分画を合し、溶媒を除去すると、調製した2-O-ベンジル-3-O- α -ヘキサデル-L-アスコルビン酸を含む黄色のろう状固形物 (694mg) を得た。収率: 62%。

計算値: C, 70.99; H, 2.43

実測値: C, 71.03; H, 2.63

^1HNR : δ 7.35 (一重線, 3H), 5.1 (一重線, 2H)

マス・スペクトル・ピーク: 490 (M^+), 452, 398, 338, 295, 177, 116, 91

赤外線スペクトル: ν 1761, 1672 cm^{-1}

腫瘍は (成長過程の一環として) 血管の形成を促進させ、その過程により、充分な血液供給系を形成することができると、前述した如く、本発明化合物は、血管の形成が行なわれる際に腫瘍形成因子の作用を阻害する。生体内系におけるこの腫瘍形成因子阻害作用を要する1つの方法は次の試験方法によるものである。

腫瘍形成因子を含むライソゾーム-ミトコンドリアのペレットを、3683モリス肝癌 (Morris hepatoma) から調製する。このペレットを15%フィコル (ficoll) (7-8 μ) で希釈した。この希釈に応じて、ライソゾーム-ミトコンドリアペレットの再封による染色の標準に対して8-10本の癌血管 (serpentine vessels) が生成するようになる。この際の希釈は、ライソゾーム-ミトコンドリア調製液当りの腫瘍形成因子の量を、誘起される癌血管の数が8-10本の癌血管内になるように高低させて調整する。

次に、体重20-22gの15SPF/ND4系統性マウスの各々の左側を剃毛し、5区つつの3群に分ける。第1群には、15%フィコルで希釈したライソゾーム-ミトコンドリア調製液 (0.20cc) を体腔に皮下注射した。その後、第1群のマウス各々に、被検化合物を標準懸液に溶解または懸濁した液 (0.5cc) を腹腔内投与する。この際、最初の投与量は通常300 μ g/10 μ lとする。この濃度で毒性が現われる場合は、全てのマウスが生

112858-131978 (17)

$$\text{浸透率}(\%) = \left(1 - \frac{10 \times (\text{対照値})}{10 \times (\text{浸透液投与量})}\right) \times 100$$

〔式中、10とは屈曲血管の平均数を表す〕

下記の例/表、例2表、例3表に試験結果を示す。

例/表は(1)式において R^1 と R^2 が共にHである化合物に關し、例2表は R^1 と R^2 とでノノナルエチリデン基を形成する化合物に關し、例3表は R^1 と R^2 とがベンジリデン基その他の基を有する化合物に關する。

本発明化合物の一つである3-0-0-イソクテリル-5-0-0-(ノノナルエチリデン)-シ-アスコルビン酸の、鹽基による異形成を阻害する特性について種々の用量を用いて試験した。その試験結果を例4表に示す。

(以下余白)

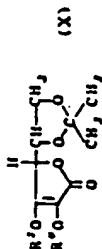
と用ゐるようになる用量まで2倍量を行なう。例2表のツウスには、フィコルで希釈したライソゾーム-ミトコンドリア懸濁液(0.2cc)を皮膚に皮下注射し、屈曲(0.3cc)のみを腹腔内投与する。ツウスを24時間後に屠殺し、ツウスを各々剥もした方を上にして解剖台の上に腹向きに置く。ツウスの皮膚を腹膜(flesh)から背中にかけて真一文字に切り、背中の後側から同様に背中にかけで切る。皮膚を背に沿って切り、およそノノ2インチの切片が得られるようにする。この皮膚を指子と小刀を用いて結合組織から注意深く切り離す。この皮膚切片を裏返しに置くと、皮膚に埋したライソゾーム-ミトコンドリア注入部分が見出される。この皮膚切片を種やかに平にし、両眼用解剖鏡を用いてライソゾーム-ミトコンドリア注入部分の周りの屈曲血管を観察し、その数を計測する。屈曲血管の数を観察するときは、観察鏡の倍率を全て同じにする(10×)。各々の試みの屈曲血管の数の平均を算出する。そして、下式から浸透率(%)を計算する。

例 / 表



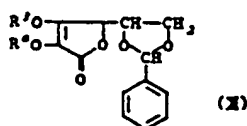
化合物番号	R^1	R^2	平均屈曲率(%)
2	H	2,6-ジクロロベンジル	150-300
3	H	0-1-フェニル	25-300
4	H	3-プロモベンジル	300
7	H	3-フルオロベンジル	25
8	H	10-ホルモキシレン-0-1-フェニル	25
9	H	0-ベンジリデン	300
10	H	0-ベンジリデン	25-300
11	H	2-プロモエトキシエチル	300
12	H	3-プロモエトキシエチル	300
13	H	2-フルオロエトキシエチル	300
14	H	0-ヘキサフルオロ	25
15	H	0-ヘキサフルオロ	25-150
17	H	0-4-フルオロ	25-300
18	H	0-4-フルオロ	25
21	H	0-4-フルオロ	25
22	H	3-クロロベンジル	25-300
23	H	4-クロロベンジル	25-300
24	H	3-トリフルオロメチルベンジル	25
25	H	3-フルオロベンジル	25
26	H	2,3-ジフルオロベンジル	25-300
27	H	2-フルオロベンジル	25

第 2 表



化合物番号	R ¹	R ²	平均阻移率 (%)	阻移範囲 (mg/100)
36	H	H	48	10
37	n-オクチル	H	38-82	25-100
41	2-ブチル	H	30	120
42	2-オクチル	H	12	10
44	2-ブチル	H	71	240
45	n-オクチル	H	18-82	25
46	4-シクロヘキシル	H	47-52	25-150
47	4-シクロヘキシル	H	45	325
48	4-シクロヘキシル	H	42-55	150
49	3-メチルフェニル	H	36	150
51	n-ペンチル	H	15-55	25-150
52	n-ペンチル	H	15-55	25-150
53	3-メチルフェニル	H	37-52	25
54	4-シクロヘキシル	H	36-71	25
56	11-ヒドロキシドデシル	H	47	150
57	4-シクロヘキシル	H	37-72	325-150
58	メチル	H	15	10
59	n-ブチル	H	40	10
60	n-ヘキシル	H	41	10
61	n-オクチル	H	48	10
62	2-メチルフェニル	H	25-41	10-240

第 3 表



R ¹	R ²	阻移率 (%)
n-ブチル	H	60
2-メチルフェニル	H	31

150mg/100 阻移内投与

第 4 表

3-O-n-オクチル-5,6-O-(1-メチルエチル)-L-アスコルビン酸の阻移

阻移内投与量 (mg/100)	阻 移 率 (%)
240	71.78 = 74.5
120	66.78, 75.71 = 72.5
60	72.50 = 62.5
30	58.38 = 48
15	45.17 = 32

更に、本発明化合物は転移が生じる際の阻移形成阻移剤としても効果があることを見出した。この阻移活性は、脂転移が起こり易く化学阻移剤にはあまり反応しないマロニン酸 (M/O9) 塩 (Madison Jung (M/O9) carboxylate) を用いた人工転移モデルで確認された。この試験は以下のように行なう。

マロニン酸転移検定

マロニン酸 (M/O9) 塩は、脂質運搬子の B-A LB/C マクスにおいて移置可能な系として、保持される。この脂質系はマイソン・リサーチ・インスティテュート (Mason Research Institute, Worcester, Mass.) の脂質バンクから入手した。脂質転移の研究に要しては、皮下で生育した腫瘍を無菌的に取り出し、はさみで少片に切り刻み、適やかに室温でトリブレン処理すると、均一な脂質濃度を得られる。これを BPM1-1640 培地 (M.A. Bioproducts, Walkersville, MD) に懸濁する。成熟した M/O9 腫瘍はトリパン・ブルー染色法 (Trypan blue exclusion) により決定し、

細胞の濃度は血球計 (hemocytometer) により決定する。細胞の数は培養 / 皿あたり成熟細胞 $\times 10^3$ 値に換算する。M/O 細胞は正常な雄性 BALB/c マウスに移植注射する。接種量はマウス / 区当り 0.2 ml (2×10^6 個の細胞) である。接種細胞を接種する 2 日前に任意に / 0 区のマウスに被接種剤を腹腔内投与する。対照群には被接種剤 (0.2 ml) を腹腔内注射した。7 日の死亡数を記録し、各々の群について平均生存期間を算定する。3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸に関する試験結果を同表に示す。毒性対照 (positive control) としてはサイトキサン (Cytosine) を用いた。表中、第 1 カラムは処置薬剤を、第 2 および第 3 カラムは 30 日目または 42 日目の群当りの両成の数 (± 標準偏差) を示す。

(以下余白)

処置薬剤 ^{*)}	群当りの両成数 (平均±標準偏差)	
	14 日目	42 日目
エマルホア (対照)	67.8 ± 1.04	---
アスコルビン酸 (100 mg/kg)	33.8 ± 2.6	---
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (30 mg/kg)	1.07 ± 3.4	---
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (100 mg/kg)	1.30 ± 5.1	---

*) 薬剤は全て 0 日目から毎日投与した。

本実験で有用な化合物は、比較的無毒性で、マウスにおける LD_{50} は 400 または 1000 mg/kg 以上である。

癌形成または血管新生に関する 2 番目の実験は、分化した癌細胞が再分化 (血管新生化) するのにかかる時間に基づくものである。炎症反応は癌細胞の成長を促進し、遅延期 (lag phase) を減じさせる。この試験においては、ラットの背中の脱毛

表 5 表 11 第 58-131978 (19)

処置薬剤	群当りの両成数 (平均±標準偏差)	
	30 日目	42 日目
エマルホア (Emulphor) (対照)	1.58 ± 4.6	2.06 ± 1.8
サイトキサン (30 mg/kg) ^o	2.4 ± 1.3	---
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (33 mg/kg)	1.8 ± 1.2	1.86 ± 1.3
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (33 mg/kg)	1.6 ± 0.6	毒性
サイトキサン (30 mg/kg)	1.6 ± 0.6	毒性

o サイトキサンは 14 日目から 42 日間に腹腔内投与した。

上記の実験における癌転移の成長率と数は通常以下であった。もつと速く発達する群の両成について更に試験するには、新しい移植可能系を用いた。第 6 表にこの実験の結果を示すが、ここでは対照としてアスコルビン酸を用いた。

部分に、被接種剤を (ICPA 投与の 30 分前に)、ICPA (Incomplete Freund's adjuvant) とインディア (India)・インクと共に皮下注射して、注射部位をはっきりさせる。被接種剤を投与しその 30 分後に ICPA を投与するのを 1 日 2 回、3 日間行なったのち、はっきりした注射部位の外周に腫瘍を移植する。週に一定の割合で 4 週間、動物の体重と腫瘍の大きさ (長さ × 幅 / 2) を測る。再分化の腫瘍としてモリス肝癌 (5/23D) を用いた。

上記の実験方法によれば、3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (10-300 mg) を 1 日に 1 回または 2 回経口的に投与すると、再分化の腫瘍の成長を抑制するか、その誘導を 4-7 日まで遅らせた。ICPA (Dose) もそれぞれのラットに 1 日 / 回 2 回皮下投与した。

3 番目の実験は、上記 (1) 式の化合物の癌形成阻害剤としての活性を示すためのものである。この試験方法とは、コラーゲン凝縮剤測定法であり以下のように行なう。

タイプ 1 のコラーゲンをストライプとニム

ニ (Strawich and Nimal) [Biochemistry, 10, 3905 (1971)] の方法で牛の関節軟骨から抽出する。このコラーゲンを 0.1M 酢酸に溶解し -20°C で保存した。タイプ I のコラーゲン断片を 2mg/ml の濃度まで希釈し、等量の不完全なフロイン D のアジュバント (ICFA) で完全に乳化する。コラーゲン (約 0.5mg) を含む乳濁液を各匹の生まれつきのルイス遺伝ラット (Charles River Breeders, 170-200) の、背中のいろいろな場所に、皮内注射する。炎症応答を評価するための試験期間中、1週間に 3 匹それぞれのラットの後肢容量を測定して記録する。動物には被検薬剤を、1週間に 5 日間 (月曜日から金曜日まで) 強制的経口飼養で、カルボキシノニルセルローズに溶解して与える。本試験の終わりに (25 または 30 日目) に、動物の血漿を心臓穿刺により採取し、血漿中の抗タイプ I のコラーゲン抗体の濃度を、 λ max 280nm の吸光度を、タイプ I のコラーゲンを乳化させるグルタルアルデヒド処理羊赤血球 (Avermann et al., Immunochimistry, 6, 67 (1969),

11 頁 58-131978 (20) Andriopoulos et al., Arth Rheum., 19, 612 (1976) を用いた受動的血球凝集反応法により測定する。タイプ I のコラーゲンに対する凝集応答または凝集阻害反応はラジオメトリック・イヤー・インデックス・アッセイ (radio metric ear index assay) [Quastala, Immunology, 33, 361, (1977)] により測定する。実験において、タイプ I コラーゲンによる免疫のために起こる骨質崩壊および薬剤の効果は、それぞれの匹から 2-3 匹選んで後肢のラジオグラフを測定して決定する。陰性対照 (negative control) として何匹かのラットには ICFA だけを注射した。

上記の方法に従って行なつたある実験においては、3-0- α -オクタデシル- ϵ -6-0-(ノニルエチリデン)- ϵ -アスコルビン酸および 3-0- α -オクタデシル- ϵ -アスコルビン酸を被検薬剤とし、経口的に用量 50mg/kg を投与した。前者の化合物はタイプ I のコラーゲンの注射により誘起される後肢の肥大を約 50% 抑制し、後者の化合物は後肢容量を ICFA 処理ラット

(陰性対照) の場合に比して実質的に減えることはなかつた。3-0- α -オクタデシル- ϵ -アスコルビン酸を用量 50mg/kg で用いた別の実験では、後肢容量は、タイプ I のコラーゲンで免疫してあるが被検薬剤では処理していないラット (陽性対照) に比して、90-100% 低くなつた。3-0- α -オクタデシル- ϵ -6-0-(ノニルエチリデン)- ϵ -アスコルビン酸を同じ用量で用いると、後肢容量は陰性対照と差がなかつた。

3-0- α -オクタデシル- ϵ -アスコルビン酸をもつと低用量で用いた場合、125mg/kg では後肢容量を約 25% 軽減させ、125mg/kg では後肢容量は対照と差がなかつた。

2,3-ビス-0-(α -オクタデシル)- ϵ -アスコルビン酸を用量 125 および 250mg/kg で用いても後肢容量を軽減させる (33-67%)。3-0-(α -トリフルオロノニルベンジル)- ϵ -アスコルビン酸を 250mg/kg で用いても、後肢容量は ICFA 対照の場合と実質的に同じであつ

た。

次に掲げる化合物は、用量 125mg/kg を経口投与したときタイプ I のコラーゲン注射により誘起される後肢肥大を実質的に軽減させた。3-0- α -ヘプタデシル- ϵ -アスコルビン酸、2,3-0-ビス(4-シアノベンジル)- ϵ -6-(ノニルエチリデン)- ϵ -アスコルビン酸、3-0-0-(4-シアノベンジル)- ϵ -6-(ノニルエチリデン)- ϵ -アスコルビン酸および 5,6-0-(1- α -デシルエチリデン)- ϵ -アスコルビン酸。

本発明化合物を薬害形成阻害剤として利用する際には、経口的にも経口的にも投与してよいが経口投与が好ましい。経口薬剤としては、(1) 式の化合物の適量を 1 匹以上の汎用される飼養上許容される賦形剤、例えばデンプンなどと混合し、100mg 中に 1 用量またはその数分の 1 を含むようにゼラチンカプセルに入れておく。または、食物、デンプン、所沢剤およびその他の所望に応じた飼養上許容される賦形剤の混合物を、点性成

1124538-131978 (21)

分をそれぞれが100~500ppm含むように錠剤に打錠する。錠剤には、ノ用量より少量か数分のノ量を用いる場合は、割線をつけるとよい。非経口投与用には、薬物を厚膜または膜包衣として投与する。どの投与形態をとるにしても、各々の薬物単位用量は、尿管形成を阻害するのに有効なだけの量の上記(1)式の化合物を含むようにする。哺乳動物におけるノ日の薬用量は、哺乳動物の体重当たり10~100mg/日の範囲内とする。

特許出願人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー
代 理 人 弁理士 岩崎 光雄

第1頁の続き

Int. Cl. ⁹	識別記号	庁内整理番号
4(C 07 D 407/04		—
307/00		7043-4C
317/00)		7432-4C
(C 07 D 405/12		—
307/00		7043-4C
209/00)		6807-4C
(C 07 D 405/14		—
307/00		7043-4C
317/00		7432-4C
209/00)		6807-4C

⑤発明者 ラツセル・エル・バートン
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・ベルーガ
・レイン・アプト1-B3475番
地

⑥発明者 ジェス・アール・ビュリー
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・ホイット
・アベニュー4306番地

⑦発明者 ステファエン・エル・ブリツグス
アメリカ合衆国インディアナ州
クレイトン・ルーラル・ルート
#1ボックス483

⑧発明者 ジョセフ・ダブリユ・バートン
アメリカ合衆国インディアナ州
グリーンフィールド・アール・
アール#4ボックス360